Salzsäureproduktion im Säuglingsmagen nach Histaminreiz

beobachtet mittels fraktionierter Ausheberung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Hermann Lehmann

aus Halle (Saale)

Druck Martin Philipsen, Berlin NO 55

1934

Aus der Universitätskinderklinik Heidelberg · Dir.: Prof. Moro

Salzsäureproduktion im Säuglingsmagen nach Histaminreiz

beobachtet mittels fraktionierter Ausheberung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Hermann Lehmann

aus Halle (Saale)

Druck Martin Philipsen, Berlin NO 55

1934

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Professor Wieland.

Promotion 23. Februar 1934.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Salzsäureproduktion im Säuglingsmagen nach Histaminreiz

beobachtet mittels fraktionierter Ausheberung.

(Aus der Universitätskinderklinik Heidelberg, Dir.: Prof. Moro.)

Von Hermann Lehmann.

In der Klinik des Erwachsenen spielt die direkte Funktionsprüfung der Magensekretion durch Ausheberung eine große Rolle. Nachdem Kußmaul den Magenschlauch eingeführt hatte, wurde das Auspumpen des Mageninhaltes 45—60 Minuten nach einem standardisierten Probefrühstück von 4—500 g Tee und 35 g Semmel, das Ewald u. Boas 1885 angaben, sehr bald so populär, daß es wohl heute noch die am meisten übliche Funktionsprüfung des Magens genannt werden darf (Boas 1925). Der Vorteil des Probefrühstückes nach Ewald u. Boas besteht besonders darin, daß man die physiologische Verwandlung physiologischer Nahrung im Magen kontrollieren kann, und daß aus deren Zerkleinerung, Lösung der Eiweiße, dem säuerlichen Geruch, kurz aus der Chymifikation dem erfahrenen Arzte sich oft schon die Diagnose erhellt.

Als Ehrmann im Jahre 1914 den 5%igen Alkoholprobetrunk einführte, mußte er zwar auf diese Vorzüge des Probefrühstückes, das inzwischen noch mehrfach modifiziert worden war (Leube, Riegel), verzichten; der große Vorteil des Alkoholtrunkes bestand jedoch in den chemisch und physiologisch sehr einfachen Vorbedingungen für die quantitative Untersuchung der Magensäure.

Die Magensalzsäure wird durch Carbonate des Speichels, Phosphate, pflanzensaure Alkalien usw. neutralisiert, ferner durch Eiweißkörper gebunden. Titration mit Lauge in Gegenwart der üblichen Indikatoren (meist Phenolphthalein) ergibt die Gesamtsäuremenge ohne Rücksicht auf die Pufferung. Die freie Säure,

die klinisch wichtig ist, muß mit anderen Indikatoren, deren Farbumschlag bei niedrigeren p_H-Werten als den üblichen gelegen ist, von der gebundenen geschieden werden. Der Vorteil des Ehrmannschen Probetrunkes ist nun der, daß auch die gebundene Säure nahezu ganz auf die von der Magenwand produzierte Acidität bezogen werden kann. Voraussetzung dafür ist natürlich, daß der Trunk nicht durch säurebindenden Gallerückfluß, Speichel oder Blut verunreinigt wurde.

Carnot, Koskowski u. Libert gaben 1922 die subkutane Histamininjizierung als Reiz für die Magensekretion an. Dale, Matheson u. Ammon u. a. werteten sie als klinisches Diagnostikum aus. Die Histaminprobe wird als stärkstes Sekretionsmittel verwandt, um organische Achylien z. B. bei Krebs und perniziöser Anämie absolut sicherzustellen und von funktioneller Säurearmut des Magens zu unterscheiden. Das Symptom der „histaminrefraktären Achylie" hat große diagnostische Bedeutung erlangt. Carnot u. Libert empfehlen das Histamin jedoch darüber hinaus als Standardreiz für den Erwachsenenmagen und bezeichnen neuerdings die Ausheberung nach Histamininjektion als Methode der Wahl für die Untersuchung des Magensaftes. Auch Longo benützt das Histamin ganz allgemein an Stelle des Probefrühstückes.

Pawlow und seine Schule hatten im Tierexperiment schon immer auf die Bedeutung des **Verlaufes** der Magensekretion hingewiesen. Diesen beim Menschen zu beobachten, wurde 1912 durch die Anwendung der Magenverweilsonde (Ehrenreich) ermöglicht. Katsch u. Kalk führten dann 1923 und in den folgenden Jahren die fraktionierte Ausheberung als Standardfunktionsprüfung des Magens ein. Sie entnahmen dem Magen mittels Verweilsonde nach einem Reiztrunk 1—2 Stunden hindurch alle 10 Minuten eine Inhaltsprobe, bestimmten besonders deren chemische Qualität und gelangten auf diese Weise zu regelrechten Funktionskurven, von denen sie verschiedene Typen unterscheiden konnten und die heute unentbehrliches Hilfsmittel

in der Diagnostik der Magenkrankheiten bei Erwachsenen geworden sind.

In der Kinderheilkunde hat die Ausheberung als Mittel zur Krankheitserkennung bisher kaum eine Rolle zu spielen vermocht. Einerseits sah man keine klinisch-praktische Notwendigkeit dafür, andererseits hielt man auch die technischen Schwierigkeiten für zu groß und die Möglichkeit einer exakten Auswertung der Ergebnisse für zu gering. Ein Urteil über die Häufigkeit echter Magenaffektionen besonders beim Säugling und über die Notwendigkeit geeigneter Funktionsprüfungen, um solche zu erkennen, kann aber erst dann abgegeben werden, wenn auf Grund von Untersuchungen Klarheit über die **normale** Magenfunktion erzielt worden ist. Erst dann kann auch im Vergleich mit der gesunden Reaktion anf krankhafte Zustände des Säuglingsmagens gefahndet werden. Von technischen und theoretischen Einwänden gegen die fraktionierte Ausheberung beim Säugling (prinzipiell besonders Demuth) und ihrer Ausschaltung wird noch bei der spezielleren Beschreibung der Methode die Rede sein.

Fraktionierte Ausheberung.

Bei der Suche nach einer Standardprüfung des Magens im Säuglingsalter stand von vornherein fest, daß auf Grund der neueren Ergebnisse der Erwachsenenklinik nur die fraktionierte Ausheberung in Frage kommen konnte. Seitdem Epstein 1880 die Magenausheberung beim Säugling durchgeführt hatte, sammelte sich eine umfangreiche Literatur über Magenuntersuchungen im Kindesalter an. Sie diente meist dem Nachweis der Säure und Fermente im Säuglingsmagen, dem Studium der Milchverdauung und der Magenverweildauer. Um den Rahmen dieser Arbeit nicht zu sprengen, werden nur die für die Untersuchungen jeweils relevanten Autoren genannt werden, die

wichtigsten Veröffentlichungen finden sich jedoch am Schlusse in der Literaturangabe zitiert. Im übrigen sei auf die Handbücher und auf die Monographien von Demuth und von Freudenberg hingewiesen. Die meisten Untersuchungen sind einmalige Ausheberungen nach Probemahlzeiten. Die exakt durchgeführte fraktionierte Ausheberung findet sich zuerst bei Copemann u. Hill, die sie 1928 an 50 gesunden Kindern im Alter von 8—16 Jahren nach Ewald-Boasschem Probefrühstück ausführten.

Wahl des Standardreizes.

Weil eine Prüfung angestrebt wurde, die in allen Lebensaltern gleichmäßig angewandt werden sollte, konnte eine physiologische Probemahlzeit nicht in Betracht kommen. Die Milch spielt beispielsweise im ersten Trimenon eine ganz andere Rolle im Organismus des Kindes als etwa im 12. Lebensmonat. Auch sollte die Möglichkeit offengelassen werden, einmal mit den zahlreichen wertvollen Ergebnissen, die die fraktionierte Ausheberung beim Erwachsenen gezeitigt hatte, zu vergleichen. So entschlossen wir uns zuerst zum Alkohol als Probetrunk.

Mahlzeiten sind auch deswegen abzulehnen, weil durch die Gerinnselbildung und Schichtung im Magen der Säuregehalt der verschiedenen Zonen different wird und man durch eine teilweise Ausheberung nicht die Gesamtsäureproduktion erkennen kann (Tobler, Demuth, Freudenberg). Auch nach Alkoholtrunk dürften die Einwände wegen der unterschiedlichen Salzsäurekonzentration nicht ganz hinfällig geworden sein, da die Antrumpartien einen saureren Schleim produzieren als die Cardiagegend (Duthie). Aber im flüssigen Mageninhalt „gelten schließlich die Gesetze der Lösung“ (Salge), und man kann nach Czerny aus Teilausheberungen wohl unter sorgfältigen Kautelen auf die gesamte Säureproduktion quantitative Schlüsse ziehen.

Die günstigen Erfahrungen, die Neale den Beobachtungen Chesnays folgend im Kindes- und Kleinkindesalter mit **Alkohol** als Probetrunk für die fraktionierte Ausheberung gemacht hat,

können beim Säugling allerdings nicht bestätigt werden. Als Vorversuch wurde in 10 Fällen gesunden Kindern der ersten drei Lebenshalbjahre 2, 10 und 15 %iger neutraler Äthylalkohol als Reiztrunk gegeben. Außer bei einem besonders kräftigen 1½jährigen Knaben, bei dem die freie Acidität im Verlaufe einer Stunde langsam bis zu 0,16 % anstieg, erfolgte manchmal eine ganz minimale, meist gar keine Reaktion. Die Resorption konnte nur aus einer gewissen Schläfrigkeit ersehen werden. Ferner bestätigte sich aber auch beim Säugling die von Lerman und seinen Mitarbeitern beim Erwachsenen angegebene Beobachtung, daß der Histaminreiz durch gleichzeitigen Alkoholtrunk in seiner Wirkung gesteigert wird (s. Abb. I S. 8). Auf die einmal in Gang gesetzte Magenfunktion wirkt also anscheinend auch beim Säugling der Alkohol steigernd ein. Die Reaktionslosigkeit, die der menschliche Magen in der ersten Lebenszeit auf Alkohol aufweist, könnte man den Beobachtungen Vollmers zuordnen, der bei weißen Mäusen in der Jugend eine geringere Rauschgiftempfindlichkeit fand als im Alter. Vollmer führt das, da der Alkohol durch Oxydation abgebaut und entgiftet wird, auf die höhere Oxydationsintensität der jugendlichen Gewebe zurück.

An Stelle des Alkohols wurde daher **Histamin** als Reiz verwandt. Libert u. Harmelin wiesen 1926 seinen Einfluß auch auf den Säuglingsmagen nach. Harmelin prüfte in seiner Dissertation die Wirkung des Histamins im Kindesalter genau und gelangte zu einer Dosierung von 0,05 mg pro kg Körpergewicht. Er erhielt eine Sekretion nach 30—45 Minuten, die ihren Höhepunkt nach 1½ Stunden erreichte und 2 Stunden andauerte. Außerdem fand er, von Coari bestätigt, eine individuelle Konstanz der Resultate. Siemsen legt die Vorteile des Histamins für die Untersuchung des Kindermagens dar und empfiehlt pro kg Körpergewicht 0,005—0,01 mg. Neale verwendet es als einziges

Mittel, das die Achylia gastrica sicher ausschließt, und gibt es auch Kindern vom 6. Lebensmonat an, ohne Schädigungen zu beobachten. Er injiziert bis zum 2. Lebensjahre 0,15 mg und erhält deutliche Sekretionskurven. In der vorliegenden Arbeit wurde das Histamin auf seine Eignung für die Magenfunktionsprüfung im Säuglingsalter untersucht. Wir fanden bei 32 magendarmgesunden fieberfreien Kindern des 1. Lebensjahres als günstigste Dosis 0,2 mg.

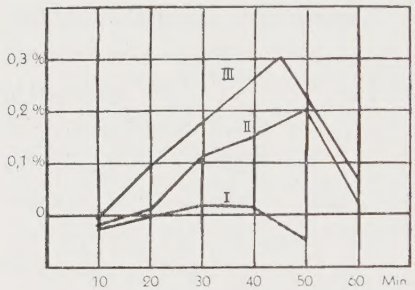


Abb. I. Freie Acidität in % und Minuten bei Kurt St., 8 Monate alt. Diagnose: Epidermolysis bullosa.
I 0,1 mg Histamin
II 0,2 mg Histamin
III 0,2 mg Histamin + 10%iger Alkohol-Probetrunk.

Entsprechend den Angaben Harmelins, Coaris und Siemsens für das Kindesalter konnte auch beim Säugling keinerlei Schädigung nach Histamininjektion beobachtet werden. Auch nach Alkoholprobetrunk wurde nichts dergleichen festgestellt, obwohl die Kinder längere Zeit nachuntersucht wurden und besonders Harnproben auf etwaige Leberschädigungen fortlaufend angestellt wurden.

Methodik.

Nach mindestens sechsstündiger Nüchternheit, meist am Morgen, wurde das Histamin subkutan injiziert ($^2/_{10}$ ccm der 1 %oigen Lösung Imido „Roche") und gleichzeitig wurden durch den Magenschlauch je nach dem Alter 60—100 ccm ganz dünner Tee oder Brunnenwasser leicht angewärmt gegeben.

Dieser Trunk mag die Anfangswerte theoretisch wohl ein wenig beeinflussen. Davidsohn nimmt an, daß durch den motorischen Reiz der Flüssigkeit, Hainiß durch den geringen Gehalt an Tee der Säuregehalt gesteigert wird. Für den Tee verneint das Davidsohn, und auch Jaksch und Wohlmann haben das schon früher nachgewiesen. Dordi glaubt wieder im Gegenteil, daß die Einführung der Sonde die Acidität herabsetzt. Praktisch zeigten die Ausheberungen, die von uns ohne Flüssigkeitszufuhr probeweise vorgenommen wurden, keine wesentliche Differenz von den übrigen.

Die fast stets auch bei saurem Nüchternsaft gefundene Abwesenheit von freier Acidität in der Anfangszeit zeigte sich auch, wenn kein Trunk verabreicht worden war. Der mechanische Reiz der liegenden Sonde wird von Pawlow, Schüle u. a. verneint, von Boenheim, Scheunert u. a. bejaht. Aber nach Kewdin u. Silvestrowa dürfte er allein kaum ausreichen, um eine erhebliche Sekretion zu erzeugen, wohl aber einen geringen Saftfluß entstehen lassen, der die vorhandene Nüchternsäure neutralisiert. Dieser Einfluß des alkalischen Magenschleims findet jedoch nach Bolton u. Goodhart nur dann statt, wenn die Sekretion sehr gering ist und wäre also im vorliegenden Falle auf die Anfangszeit beschränkt, in der das Histamin noch nicht gewirkt hat und lediglich der unbedeutende Sondenreiz besteht.

Ob dem Reiz auf das vegetative System, der von der liegenden Sonde ausgeht (Demuth), wirklich eine so große Bedeutung zukommt, daß er in seiner individuellen Variabilität den Wert der Funktionsprüfung in Frage stellt, bleibt deshalb zweifelhaft, weil die Funktionskurven bei den Säuglingen auch bei verschiedenstem Temperament ziemlich übereinstimmen. Die von Demuth als Zeichen für die vegetativen Reize angeführten Würgakte finden sich wohl beim Kleinkind, beim Säugling sind sie bei schneller Methodik immer vermeidbar.

Auch einen psychischen Schock bedeutet die Einführung des Schlauches beim Säugling im Gegensatz zum Kleinkind kaum, sie muß nur sicher und möglichst schnell, bevor das Kind überhaupt merkt, was mit ihm geschieht, erfolgen. Für die Funktionsprüfung an sich spielt diese Überlegung keine große Rolle, da psychische Magensaftsekretion beim Säugling nach Bauer u. Deutsch, Török und Taylor nicht bestehen soll.

Der Schlauch wurde liegengelassen und die noch in ihm enthaltene Flüssigkeit durch Nachpumpen von Luft mittels einer

Rekordspritze (10 ccm) in den Magen gedrängt. Dann wurde er mit einer Gefäßklemme abgeklemmt. Nach einiger Zeit (5—10 Min.) bekamen die Kinder wenige Minuten lang einen roten Kopf und schwitzten. Die richtige Applikation des Histamins wurde an der entstehenden Quaddel kontrolliert (wichtig für etwaige histaminrefraktäre Achylien).

Während der Funktionsprüfung wurde der Mund öfters sorgfältig ausgewischt, um etwaigen Speichelrückfluß zu verhindern.

Allerdings wird dem Speichelzufluß nur eine geringe Bedeutung für den Säuregrad des Säuglingsmagensaftes beigemessen (Davidsohn u. Hymanson). Pankreassaft dürfte, wenn überhaupt, nur höchst selten in den Magen des Säuglings zurückfließen (Reiche, Davidsohn). Ihn sowie etwaigen Gallerückfluß erkennt man später an zunehmender Differenz zwischen Gesamt- und freier Acidität (Glußmann u. Goldstein).

Alle 10 Minuten wurden 10—15 ccm Mageninhalt entnommen. Nach 60—80 Minuten war keine Flüssigkeit mehr im Magen vorhanden, gleichgültig, ob ein Trunk gegeben wurde oder nicht, gleichgültig auch, ob in den ersten 50 Minuten regelmäßig ausgehebert worden war oder nicht.

Harmelin fand noch nach 2 Stunden Mageninhalt vor, allerdings heberte er nur jede Stunde und ganz wenig aus. Das Vorgefundene dürfte bei der nach Krüger 4—5 Stunden betragenden Magenverweildauer noch aus der ersten Sekretionsperiode gestammt haben.

Die Tatsache des frühen Versiegens war besonders bedauerlich bei ganz jungen Säuglingen, bei denen die freie Acidität erst 45—50 Minuten nach der Injektion auftrat und bei denen somit der Abfall der Aciditätskurve oft nur aus dem Absinken der Saftsekretion erschlossen, aber nicht mehr kontrolliert werden konnte.

10 oder 5 ccm wurden gegen n/10-Natronlauge bzw. n/10-Salzsäure titriert. Manchmal mußte man bei ganz jungen Säuglingen oder auch bei älteren gegen Ende der Sekretion verdünnen,

um die angegebenen Quantitäten zu erhalten. Der Gehalt an freier und gebundener Acidität wurde am Farbumschlag des Dimethylaminoazobenzols und des Phenolphthaleins erkannt.

Die üblichen Einwände gegen die Methode der Farbstoffindikatorenbestimmung der freien und der gesamten Acidität nach Probefrühstück wegen der Entstehung organischer Säuren bei der Fettspaltung (Freudenberg) fallen bei der vorliegenden Methode fort, da, wenn überhaupt, ein chemisch indifferenter Trunk gegeben wurde. Die Befürchtung, daß die Säurewerte beim Säugling zu niedrig seien, um nicht in die Fehlergrenze der Farbtitration zu fallen, wenn man genaue Unterschiede erhalten will (Davidsohn), konnte an Hand von Doppel- und Dreifachbestimmungen fallen gelassen werden. Man muß nur recht feintropfige Büretten verwenden, die ein Titrieren auf $^1/_{50}$ ccm genau zulassen.

Ergebnisse der Funktionsprüfungen an 32 magendarmgesunden Kindern des ersten Lebensjahres.

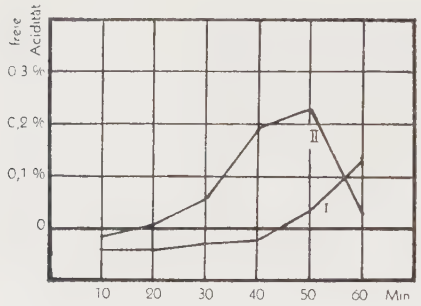
Die Menge und Flüssigkeit des auszuhebernden Saftes geht ungefähr dem Aciditätswert parallel (Matheson u. Ammon), mit dem Absinken der Acidität wird auch der Mageninhalt zäher und nimmt an Volumen ab.

Die Höhe der erreichten Aciditätswerte nimmt mit steigendem Alter zu. Auch nach Histamin zeigt sich also die Salzsäuresekretion als „werdende Funktion" (Salge, Davidsohn, Demuth und viele andere). In den ersten beiden Monaten schwanken die Werte um 0,12% (0,08%—0,15%) und steigen bis zum sechsten Monat langsam auf 0,25% an, in welcher Höhe sie dann auch im zweiten Halbjahre verharren.

Ausnahmen von dieser Regel kommen vor, in der ersten Jahreshälfte mehr nach oben, in der zweiten mehr nach unten.

Auch die Reaktionszeit, d.h. die Zeitspanne, die beim Säugling zwischen der subkutanen Injektion der 0,2 mg Histamin und dem ersten Auftreten freier Säure im Magen verstreicht, ist eine

werdende Funktion. Sie fällt im Laufe des ersten Lebenshalbjahres von 50 auf 30—20 Minuten herab und beträgt im zweiten meist 20 Minuten.



Fritz H. Diagnose: Erbsche Lähmung. Auftreten freier Säure im Magen nach Injektion von 0,2 mg Histamin in % und Minuten.

I im Alter von 3 Wochen.
II im Alter von 4 Monaten.

Abb. II. Änderung der Aciditätskurve mit steigendem Lebensalter.

Auftreten freier Acidität im Säuglingsmagen nach parenteraler Zufuhr von 0,2 mg Histamin:

Protok. Nr.	Lebensalter	Reaktionszeit	Protok. Nr.	Lebensalter	Reaktionszeit
16	3/4 Monat	50 Minuten	29	5 Monate	10 Minuten
18	3/4 „	50 „	11	5 1/2 „	20 „
14	1 „	30 „	24	5 1/2 „	30 „
23	1 1/4 Monate	30 „	25	6 „	20 „
34	1 1/2 „	40 „	31	6 „	20 „
28	2 „	30 „	12	7 „	20 „
17	2 1/2 „	30 „	8	8 „	20 „
32	2 1/2 „	30 „	33	8 „	20 „
19	2 1/2 „	30 „	3	8 „	30 „
21	2 1/2 „	30 „	9	9 „	20 „
27	2 1/2 „	20 „	30	9 „	20 „
13	3 1/2 „	20 „	15	12 „	20 „
5	4 „	20 „	10	12 „	30 „
20	4 „	20 „	22	12 „	20 „
26	4 „	20 „	4	12 „	10 „
7	4 „	30 „	2	13 „	20 „

Wegen der außerordentlichen Kontinuität der Aciditätskurve beim Säugling und weil ein sprunghafter Verlauf auch bei einzelnen probeweise innerhalb der Zehnminutenspannen angestellten Zwischenwertungen beim normalen Säuglingsmagen niemals beobachtet wurde, dürfte es erlaubt sein, ohne allzu große Fehler den **ersten** Moment des Auftretens freier Säure im Magen aus den (hier nicht mit wiedergegebenen) graphischen Darstellungen der Funktionen abzulesen. Tut man dies im vorliegenden Falle, so ergibt sich innerhalb der Zehnminutenwerte eine noch deutlichere Abstufung nach dem Alter (Abb. III).

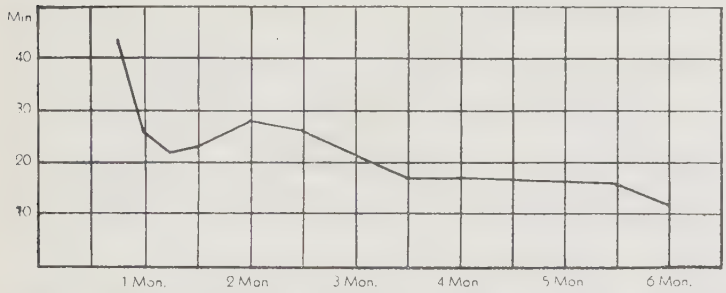


Abb. III. Auftreten der ersten freien Acidität in Minuten nach Injektion von 0,2 mg Histamin bei 20 Säuglingen im ersten Lebenshalbjahr.
(Im zweiten Halbjahr verläuft die Kurve ziemlich konstant zwischen 11 und 18 Minuten.)

Aussehen der Aciditätskurven.

Die Aciditätskurve ähnelt im Verlauf derjenigen, die Siemsen, Neale nach Histamin und Alkohol, Sperling u. Jungbluth nach Coffeintrunk (Katsch) bei größeren Kindern gefunden haben. Mit den von Harmelin bei Säuglingen angegebenen Werten deckt sie sich nicht völlig, was einerseits an der größeren Histaminmenge, andererseits an der häufigeren Ausheberung liegen mag. Die Annahme Harmelins, daß eine größere Menge als 0,05 mg Histamin pro kg Körpergewicht nicht auch eine stärkere Wirkung entfalte, kann nicht bestätigt werden (s. auch Abb. I). Die Kurve ist außerordentlich kontinuierlich, steigt langsam an

und hat ihren Gipfelpunkt kurz vor dem Abfall. Die freie Aciditat tritt vom 3. Lebensmonat an nie später als nach 30 Minuten, meist nach 20 Minuten auf, erreicht nach 40—60 Minuten, meist nach 50 Minuten, den Gipfel und verschwindet nach 60—80 Minuten. Die Werte gehen bei allen 32 Säuglingen nicht über 0,29% hinaus und betragen nie weniger als 0,15% freier Acidität im Höhepunkt der Sekretion. Die Gesamtacidität beträgt durchschnittlich 0,05% - 0,12% mehr als die freie Säure (s. Abb. IV S. 15).

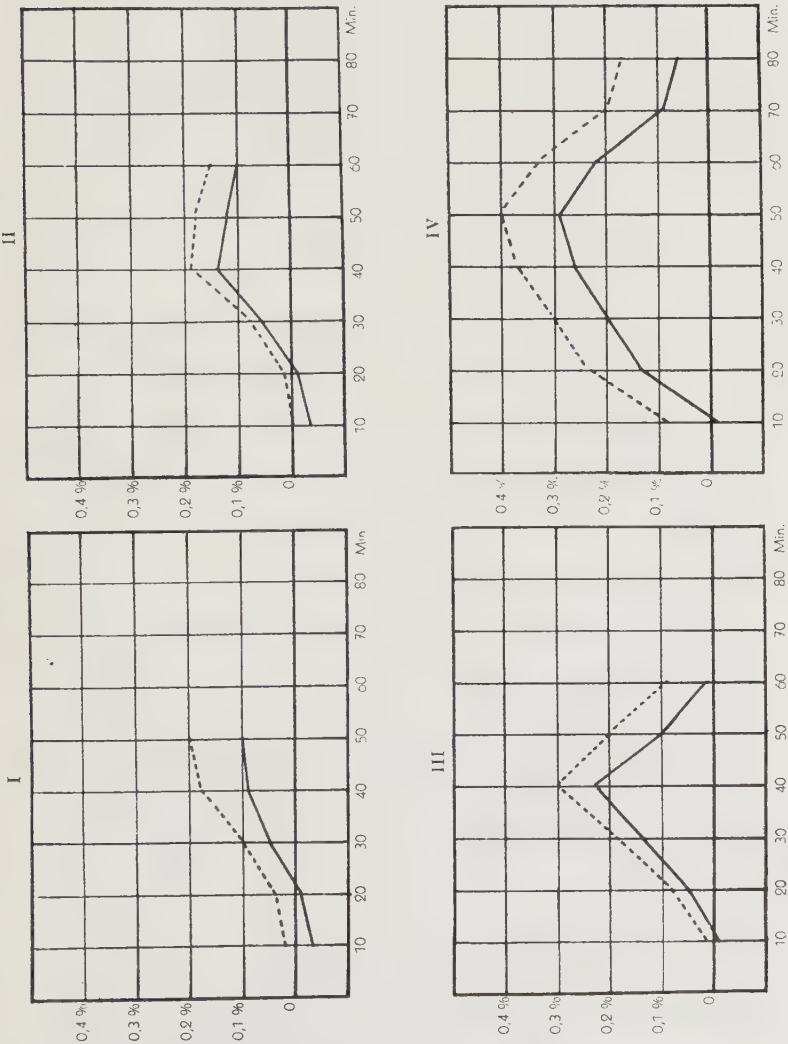
Es würde zu weit führen, im Rahmen dieser Arbeit zu prüfen, ob und wieweit die Funktionskurven des Säuglings von denen des gesunden Erwachsenen abweichen. Es sei jedoch erwähnt, daß die Kurve, die Carnot bei einem gesunden Erwachsenen erhielt, der des 12 Monate alten Säuglings sehr ähnelt. Er gab 1 mg Histamin, die Sekretion stellte sich nach 10 Minuten ein, betrug in ihrem Höhepunkt, den sie nach einer halben Stunde erreichte, 0,29% und dauerte ungefähr $1^1/_2$ Stunden.

Da die Säurewerte durch gleichzeitigen Alkoholtrunk noch gesteigert werden können, ist anzunehmen, daß auch nach 0,2 mg Histamin nicht die **maximale** Säurekonzentration, deren der Säugling fähig ist, erreicht wird. (Im Gegensatz dazu Harmelin.) Ob mit größeren Histaminmengen höhere Säurewerte erzielt werden könnten, wurde nicht erprobt, da 0,2 mg schon an sich eine hohe Dosis für das Säuglingsalter sind und Interesse auch nur für vergleichbare funktionelle Abläufe, nicht für absolute Höchstwerte bestand. Zumal die nach 0,2 mg Histamin gefundenen Aciditätswerte den physiologischen (Allaria, Davidsohn, Salge, Hess, Demuth und viele andere) entsprachen, genügten sie für diesen Zweck.

Die oft betonte Unmöglichkeit, aus einer einmaligen Ausheberung etwas über den **Verlauf** der Sekretion zu ersehen, wird sehr schön durch die nebenstehenden Kurven I und III demonstriert, die beide nach 50 Minuten die gleichen Werte aufweisen. Bei einmaliger Ausheberung der beiden Säuglinge beispielsweise nach 50 Minuten könnte ihre Magenfunktion für gleichwertig erachtet werden.

Abb. IV. Säuresekretion bei normalen Säuglingen nach Injektion von 0,2 mg Histamin*. --- Gesamte Acidität — Freie Acidität

I Ludwig S., 5 Wochen alt; II Fritz Schr., $2^1/_2$ Monate alt; III Rudolf K., 6 Monate alt; IV Rudolf E., 12 Monate alt.

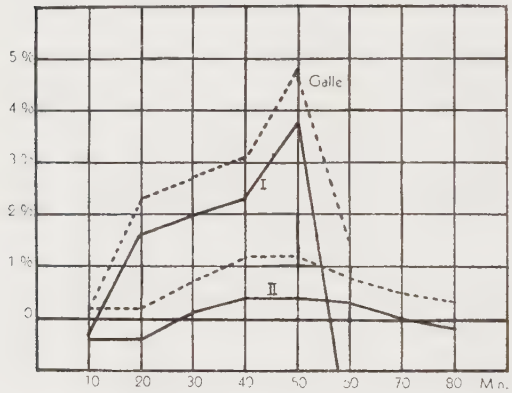


* Aus den 32 Kurven aus verschiedenen Lebensmonaten wurden 4 charakteristische ausgewählt.

Pathologisches.

Die Brauchbarkeit der an magendarmgesunden Säuglingen gefundenen Sekretionskurven für klinische Zwecke mußte an pathologischen Fällen geprüft werden.

1. Bei 5 **Dyspepsien** wurde entsprechend den teilweise miteinander im Gegensatz stehenden Angaben in der Literatur (Chievitz, Hainiß, Masslow u. a.) nichts Eindeutiges (Freudenberg) festgestellt.



--- Gesamte Acidität
— Freie Acidität in % und Minuten nach 0,2 mg Histamin.

Abb. V. Anormale Sekretionskurven bei Dyspepsie.

I hyperacider Typ nach 50 Minuten Galle!), Karl Heinz St., 7 Monate alt.
II hypacider Typ, Helga V., 4 1/2 Monate alt.

Es waren sowohl Hyperacidität (0,38 % freier Säure im Alter von 7 Monaten) wie normale und hypacide Werte zu finden. In der Reaktionszeit zeigten sich keine Abweichungen von der Norm.

---

2. Ein 10 Wochen alter **Atrophiker** hatte in den ersten 50 Minuten normale Aciditätswerte, blieb dann auf der erreichten Höhe stehen (0,12 %) und stieg nach 2 Stunden noch auf den relativ hohen Wert von 0,20 % an. Als nach 2 1/2 Stunden mit

Rücksicht auf das Kind der Versuch abgebrochen wurde, betrug die freie Säure immer noch 0,08 %. Meyer zu Hörste beschreibt einen Fall von Saftfluß, der nach Coffeinprobetrunk

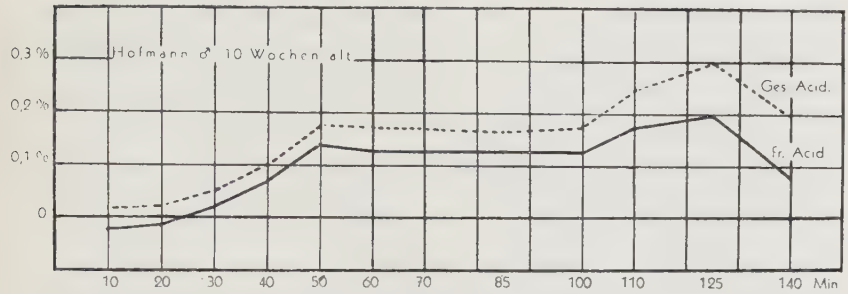
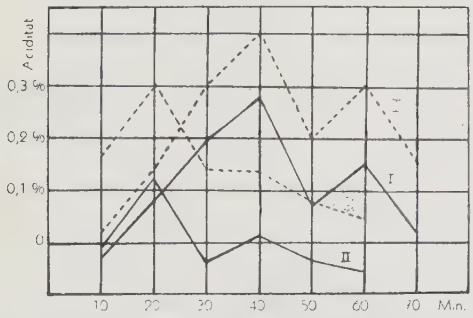


Abb. VI. Anormal andauernder Aciditätsverlauf bei 10 Wochen altem Atrophiker (Reinhold H.). - - - Gesamte Acidität — Freie Acidität nach 0,2 mg Histamin in % und Minuten.

9 Stunden lang anhielt. Er führte dieses Symptom auf die schlechte Entleerung und die daraus sich ergebende Dauerreizung des kranken Magens zurück.

---

3. Vier Fälle von **Ziegenmilchanämie** wurden auf Sekretionsstörungen untersucht. Von vornherein ließ sich konstant mit



I Annemarie R., 9 Mon. alt
II Waldemar W., 12 Mon. alt
Bei dieser hypaciden Kurve entspricht die relativ hohe Gesamtacidität dem starken Saftfluß, dem keine entsprechende freie Acidität beigeordnet war.
- - - Gesamte Acidität
— Freie Acidität nach 0,2 mg Histamin in % und Minuten.

Abb. VII. Zickzackkurve bei Ziegenmilchanämie beobachtet.

Am Verhalten der gesamten Säure erkennt man, daß den Schwankungen kein Gallerückfluß zugrunde lag.

solchen nicht rechnen (György*), da die Ziegenmilchanämie nicht wie die perniziöse Anämie durch den Mangel an endogenen Faktoren, den Schutzstoffen der Magenschleimhaut, sondern durch Abwesenheit exogener Substanzen (wahrscheinlich des Vitamins B_2, György) hervorgerufen wird. So fand sich auch einmal histaminrefraktäre Achylie, zweimal bestand geringe Hypacidität, einmal normaler Säurewert. Bei den drei reagierenden Fällen war die Reaktionszeit normal.

Im Gegensatz zu allen anderen 38 gesunden und kranken auf Histamin reagierenden Kindern fand sich bei ihnen nicht die beharrliche Kontinuität des Ablaufes der Säuresekretion. Die Kurven entsprachen in ihrem Verlauf (nicht in ihren Werten) am ehesten der nach Katsch für Duodenalgeschwüre charakteristischen hyperchlorhydrischen Kletterkurve des Erwachsenen. Jedesmal verlief die Sekretionskurve in einem Zickzack, der bei keinem anderen Säugling als bei den Ziegenmilchanämiekranken beobachtet werden konnte.

---

4. Zwei scheinbar magendarmgesunde Kinder wiesen überraschender Weise nach Histamin nur reichlichen Saftfluß, aber keine Sekretion freier Säure auf. Es bestand also **histaminrefraktäre Achylie** bei scheinbar gesunden Säuglingen.

Nach Henning u. Norpoth gibt es, allerdings sehr selten, beim Erwachsenen funktionelle histaminrefraktäre Achylie, die dann gastroskopisch nachgewiesen wird. Da nach Bauer u. Deutsch u. a. beim Säugling Zusammenhänge psychophysischer Art in der Magensaftsekretion keine Rolle spielen, ferner bei dem einen Kind die Achylie noch nach einem halben

---

* „. . . Diese gastrogene Theorie der perniziösen Anämie können wir indessen auf die Verhältnisse bei der Ziegenmilchanämie nicht übertragen. Wohl läßt sich bei der Ziegenmilchanämie gar nicht selten eine Achylie nachweisen; jedoch weder gesetzmäßig, noch als prämonitorisches, gleichsam vorbereitendes Symptom." Lehrbuch der Kinderheilkunde, Berlin 1933: S. 179.

Jahr nachzuweisen war, dürfte es sich in den vorliegenden Fällen wohl um organische histaminrefraktäre Achylie im Säuglingsalter gehandelt haben.

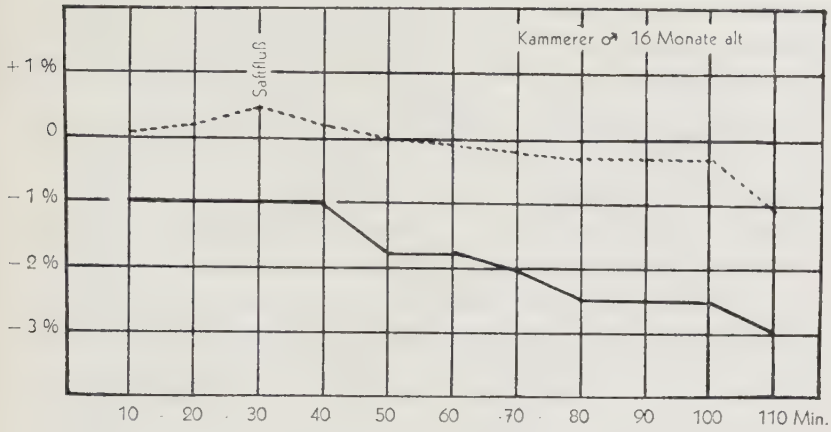


Abb. VIII. Histaminrefraktäre Achylie bei einem scheinbar gesunden Säugling.

--- Ges. Acidität —— Freie Acidität nach 0,2 mg Histamin in % und Minuten.

Beide Male erfolgte reichliche Saftsekretion und als Bestätigung der ordnungsgemäßen Applikation des Histamins eine deutliche Quaddel. In beiden Fällen handelte es sich um stark zurückgebliebene aplastische Kinder, einen 16 Monate alten Knaben von 9200 g und ein 12 Monate altes Mädchen von 6200 g Körpergewicht.

Der 2. Fall zeichnete sich durch seinen interessanten Verlauf aus. Als Anita Kr. einjährig in die Klinik eingewiesen wurde, waren zwar Durchfälle in der Anamnese angegeben, die Einlieferung erfolgte jedoch wegen Grippe, schwerer Rachitis und allgemeiner körperlicher Zurückgebliebenheit. Es wurde zufällig die histaminrefraktäre Achylie festgestellt. In der Heredität waren trotz genauer Familienanamnese, die alle Blutsverwandten, von den 8 Urgroßeltern angefangen, erfaßte, außer einem Magenkrebs keine Magenleiden, Hämopathien oder darauf schließen-

lassende Krankheiten nachzuweisen. Nach einem halben Jahr (im Alter von 18 Monaten) erfolgte Wiedereinweisung wegen Dyspepsie, es wurde Verdacht auf Herter-Heubner ausgesprochen, die absolute Achylie bestand noch. Mit 2 Jahren wurde das Kind aufs neue mit deutlicher Herter-Heubnerscher Verdauungsinsuffizienz und hypochromer Anämie eingeliefert.

Solche Fälle dürften wichtig sein wegen der jetzt auch durch Tausende erfassende Statistiken (Hurst, Lerman u. a.) erwiesenen Tatsache, daß Achylia gastrica ein prädisponierendes Moment für Anämie ist und müßten, wenn man auf sie stößt, auch unter diesem Gesichtspunkt weiter im Auge behalten werden. In diesem Zusammenhang sei auf einen Sektionsbefund hingewiesen, in dem Vischer ein Zusammentreffen von Herter-Heubnerscher Krankheit und perniziöser Anämie beschreibt.

Zusammenfassung.

Es sei hervorgehoben, daß die Aufgabe der vorliegenden Untersuchung nicht war, quantitativ Genaues über die Magenfunktion der Säuglinge zu eruieren. Sie bestand lediglich darin, eine klinische Funktionsprüfung des Säuglingsmagens auszuarbeiten, sie an Gesunden zu erproben und an Kranken auf ihre Verwertbarkeit nachzuprüfen. In diesem Zusammenhange konnte Folgendes angegeben werden:

1. Alkohol erwies sich bei den Säuglingen für den Probetrunk als nicht geeignet, da er im ersten Lebensjahr keine Magensäuresekretion hervorruft.

2. 0,2 mg Histamin beim Säugling subkutan injiziert riefen eine deutliche klinisch verwertbare Sekretionskurve hervor.

3. Die Methode der vorliegenden Untersuchung der Magenfunktion an 32 magendarmgesunden fieberfreien Säuglingen mittels fraktionierter Ausheberung nach subkutaner Injektion von 0,2 mg Histamin wurde beschrieben.

4. Die Ergebnisse zeigten die kindliche Saftsekretion als werdende Funktion auch in Hinsicht auf die Geschwindigkeit, mit der der Magen auf den Histaminreiz mit Säurebildung reagierte. Die Reaktionszeit fiel im Laufe des ersten Lebenshalbjahres von 50 auf 20 Minuten ab.

5. Die freie Acidität trat vom dritten Lebensmonat an nie später als nach 30 Minuten, meist nach 20 Minuten auf, erreichte nach 40—60 Minuten, meist nach 50 Minuten, den Gipfel und verschwand nach 60—80 Minuten. Die Werte gingen bei den gesunden Säuglingen nicht über 0,29% freier Acidität hinaus und betrugen auf dem Höhepunkt nie weniger als 0,15%. Die Gesamtacidität betrug durchschnittlich 0,05% bis 0,12% mehr als die freie Säure.

6. Zehn ernährungsgestörte Kinder zeigten z. T. in ihren Funktionsprüfungen Abweichungen von denen der gesunden Säuglinge und erwiesen somit die Brauchbarkeit der gewonnenen Normalkurven.

In 5 Fällen von Dyspepsie wurden einmal hyper-, zweimal hypacide, zweimal normale Werte festgestellt.

Ein Atrophiker wies eine zeitlich übermäßig ausgedehnte Sekretion auf.

Bei 4 Ziegenmilchanämiekranken waren einmal die Werte normal, zweimal hypacid, einmal bestand histaminrefraktäre Achylie. Bei den auf Histamin reagierenden Fällen zeigte sich eine ihnen eigentümliche Zickzackkurve.

7. Zweimal fand sich bei scheinbar magendarmgesunden Kindern histaminrefraktäre Achylie, eines davon entwickelte sich im Laufe eines Jahres zu einem Fall von Herter-Heubnerscher Verdauungsinsuffizienz.

Herrn Professor György, der mich mit der vorliegenden Untersuchung beauftragte, sei dafür sowie für seinen fortlaufenden gütigen Rat herzlicher Dank ausgesprochen.

Dank schulde ich ferner Herrn Professor Moro, Heidelberg, der mich bei der Abfassung der Arbeit beriet, und Herrn Professor Wieland, Basel, der sie der Medizinischen Fakultät Basel als Doktordissertation vorlegte.

Literatur:

Allaria: Untersuchung über den Wasserstoffionengehalt im Säuglingsmagen. Jahrbuch für Kinderheilkunde 1908.

Anderson: Die Magenverdauung bei Kindern im ersten Lebensjahr. Usgeskrift f. laeger 1922 dänisch. Zentralblatt f. d. ges. Khkde., Bd. 13.

Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen, 2. Aufl. Verl. Springer Berlin 1928.

Babott jr., Johnston u. Haskins: Gastric acidity in infantile tetany. Americ. Journ. Child. Des. 1923.

Babott u. Shohl: Hydrogen ion concentration of gastric contents of infants. Americ. Journ. Child. Des. 1923.

Bauer u. Deutsch: Das Verhalten der Magensäure, Motilität und Resorption bei Säuglingen u. Kindern unter physiol. u. pathol. Verhältnissen. Jahrbuch für Kinderheilkunde 1898.

Bickel: Magen und Magensaft in Oppenheimers Handbuch der Biologie, Jena 1925.

Boas: 40 Jahre Probefrühstück. Deutsche med. Wochenschr. 1925.

Boenheim: Kritische Bemerkungen zur Verwendung der Verweilsonde bei Sekretionsprüfungen des Magens. Klinische Wochenschrift 1925.

Bolton u. Goodhart: The variation in the acidity of the gastric juice during secretion. Journ. of Physiol. 1931.

Brüning: Mageninhaltsuntersuchungen bei Kindern. Deutsche med. Wochenschr. 1920.

Carnot, Koskowski u. Libert: L'influence de l'histamine sur la sécrétion des sucs digestifs chez l'homme. Comptes rend. d. Séances de la société de Biologie 1922.

Carnot u. Libert: Le test de l'histamine comme mésure de l'activité sécrétoire de l'estomac. Comptes rend. d. Séances de la société de Biologie 1925.

Carnot u. Libert: L'épreuve clinique de l'histamine en pathologie gastrique et ses bases expérimentales. Paris méd. 1932.

Cassel: Zur Kenntnis der Magenverdauung bei Atrophia infantum. Archiv für Kinderheilkunde 1889.

Chievitz: Salzsäuresekretion bei Säuglingen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Acta paediatrica 1921.

Coari: La prova dell'istamina per saggiare la funzionalità gastrica nei bambini. Pediatria, riv. 1927.

Copemann u. Hill: Clinical application of total chloride estimations in fractional test meal with analysis of series of fifty normal children. Quart. Journ. Med. 1928.

Czerny-Keller: Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie. 2. Aufl. Verl. Deuticke Leipzig-Wien 1925.

Davidsohn: Beitrag zum Chemismus des Säuglingsmagens. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1912.

Davidsohn: Über die Abhängigkeit der Lipase von der Wasserstoffionenkonzentration. Biochemische Zeitschrift 1913.

Davidsohn: Beitr. z. Magenverdauung d. Säuglings. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1913.

Davidsohn u. Hymanson: Untersuchungen über den Säuglingsspeichel. Zeitschrift für Kinderheilkunde 1923.

Delhougne: Beiträge zur Magensaftsekretion. Archiv f. klin. Medizin 1926.

Demuth: Magenfunktionsprüfungen beim gesunden Säugling. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1922/23.

Demuth: Zur Physiologie und Pathologie der Milchverdauung im Säuglingsalter. Ergebnisse der inneren Medizin u. Kinderheilkunde 1926.

Dietrich u. Shelby: Gastric analysis in childhood. Americ. j. of Children 1931.

Dinkin: Der Verlauf der Sekretion im nüchternen Magen nach parenteralem Reiz und Probetrunk. Med. Klinik 1931.

Dordi: Ricerche sperimentali sull'azione del riflesso psichico visivo e del succhiamento sulla secrezione gastrica dell'attante. Riv. Clin. pediatr. 1931.

Duthie: Variation of free hydrochloric acid and total chloride in the upper and lower parts of the stomach. Quart. Journal 1929.

Ehrenreich: Über die kontinuierliche Untersuchung des Verdauungsablaufes mittels der Magenverweilsonde. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 1912.

Ehrmann u. Dinkin: Magenuntersuchungsmethoden. Neue dtsche. Klinik Bd. 6 1930.

Epstein: Über Magenausspülungen bei Säuglingen. Archiv f. Kinderheilk. 1883.

Ewald u. Boas: Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Verdauung. Virchows Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. 1885.

Finizio: La pediatria 1915 dort Zitat von Riv. di clinica pediatria, ottobre 1914.

Freudenberg: Physiologie und Pathologie der Verdauung im Säuglingsalter. Verlag Springer Berlin 1929.

Glußmann u. Goldstein: Zur Frage der Beständigkeit der Salzsäurekonzentration im Magensaft. Zeitschrift für die ges. exper. Med. 1932.

György: Wachstum, Aufbau, Stoffwechsel usw. im Handbuch der Kinderheilk., Pfaundler u. Schloßmann Bd. 1. Verl. Vogel Leipzig 1931.

György: Krankheiten des Blutes im Lehrb. d. Kinderheilkde., Verlag Springer Berlin 1933.

György, Kuhn u. Wagner-Jauregg: Vitamin B_2. Klinische Wochenschrift 1933.

Hainiß: Wasserstoffionenkonzentration im Säuglingsmagen bei akuten Ernährungsstörungen. Monatsschrift für Kinderheilkunde 1921.

Harmelin: Étude de chémisme gastrique chez le nourisson. Thèse Paris 1925.

Heilmeyer: Klinische Beitr. zur Physiol. u. Pathol. d. Magensekretion. Deutsches Archiv für klinische Medizin 1925.

Helmreich: Physiologie des Säuglingsalters. Verlag Springer Berlin 1931.

Henning u. Bach: Der diagnostische Wert der kombinierten Magenfunktionsprüfung. Klinische Wochenschrift 1932.

Henning u. Norpoth: Die Diagnose der funktionellen Achylie. Klinische Wo. 1932.

Hess: The gastric secretion of infants at birth. Journ. of Deseases of Child. 1913.

Hess, R.: Die Acidität des Säuglingsmagens. Zeitschrift für Kinderheilkunde 1915.

Heubner: Über das Verhalten der Säuren während der Magenverdauung des Säuglings. Jahrbuch der Kinderheilkunde 1891.

Hirschberg u. Ganskau: Magenverweilsonde und mechanisches Reizsekret. KliWo 1925.

Hurst: Achlorhydria and achylia gastrica and their connexion with the Addison's anaemia subacute. Quart. Journ. Med. 1932.

Iwanoff-Gluchowa u. Sawschinsky: Unters. der Magensekretion bei Kindern nach Verabreichung von Extraktivstoffen als Probefrühstück. Jahrbuch für Kinderheilkunde 1926.

Katsch: Die Erkrankungen des Magens, im Handbuch der Inneren Medizin von Bergmann-Staehelin, Springer Berlin 1926.

Katsch u. Kalk: Statik und Kinetik des Magenchemismus. Archiv f. Verdauungskrankheiten 1923.

Kewdin u. Silvestrowa: Über die Methodik der Anwendung von dünner Sonde und über mechanische Magenfunktion. Arch. f. Verdauungskrankheiten 1931.

Krüger: Die Aufenthaltsdauer der Nahrung im Säuglingsmagen unter physiologischen und patholog. Verhältnissen. Monatsschrift f. Kinderheilk. 1921.

Lerman, Pierce u. Broghan: Gastric acidity in normal individuals. J. clin. Invest 1932.

Libert u. Harmelin: L'histamine comme moyen d'étude de la sécrétion gastrique du nourisson. Soc. de Gastro-Enterologie de Paris 1926.

Longo: L'istamina e il sondaggio frazionato a digiuno nello studio della funzionalità gastrica. Policlinico Sez. prat. 1932.

Marriot u. Davidson: The acidity of gastric contents of infants. Am. J. Deseas. of Child. 1923.

Masslow: Einige Daten aus der Pathogenese der Ernährungsstörungen im frühen Kindesalter. Zeitschrift f. Kinderhk. 1927.

Matheson u. Ammon: Effect of histamine on the human gastric secretion. Lancet 1923.

Meyer zu Hörste: Über einen Fall von Magensaftfluß im frühen Kindesalter. Monatsschrift für Kinderheilk. 1932.

Michaelis u. Davidsohn: Die Bedeutung und Messung der Magensaftacidität. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Path. 1910.

Neale: Gastric secretion in infants and children. Arch. dis. Childh. 1930.

Pollitzer: Récherche sur la sécrétion gastrique du nouveau né. Pediatria 1921.

Reiche: Zur Frage des Rückflusses von Pankreassaft in den Säuglingsmagen. Zeitschrift für Kinderheilkunde 1913.

Rosenbaum: Zur Physiologie und Pathologie der Säureabscheidung der Magenschleimhaut. Virchows Archiv für pathol. Anatomie u. Physiol. 1920.

Sahli: Klinische Untersuchungsmethoden. Verlag Deuticke Leipzig-Wien 7. Auflage.

Salge: Salzsäurefunktion im Säuglingsmagen. Zeitschrift für Kinderheilk. 1912 u. 13.

Scheunert: Verdauung in Oppenheimers Handbuch der Biologie des Menschen und der Tiere. Verlag Fischer Jena 1925.

Schilf u. Feldberg: Histamin. Verlag Springer Berlin 1930.

Schüle: Magensekretion. Archiv f. klin. Medizin 1901.

Siemsen: Histamintest of gastric secretion. Americ. Journ. of Des. of Childr. 1932.

Török: Über Hyperacidität im Säuglingsalter. Monatsschrift für Kinderheilk. 1925.

Török u. Kellner: Über neutral. und Salzsäurechlorgehalt des Mageninhaltes von Säuglingen. Monatsschrift für Kinderheilkunde 1924.

Vischer: Perniziöse Anämie im frühen Kindesalter. Schweiz. med. Wochenschr. 1923.

Vollmer: Über den Einfluß von Alter und Stoffwechsellage auf die Giftempfindlichkeit. Med. Klinik 1932.

Wohlmann: Über Salzsäureproduktion des Säuglingsmagens in gesundem und krankem Zustande. Jahrbuch f. Kinderheilkunde 1891.

Wolowik: Über die Sekretionstätigkeit des Magens bei Säuglingen. Jahrbuch f. Kinderheilkunde 1926.

Yeale: Gastric secretion in infants and children. Archives of Diseases in Childhood 1930.

Yllpo: Über den Einfluß mechanischen und infektiösen Fiebers auf die Acidität des Mageninhaltes bei Säuglingen. Acta paed. 1924.